

ÉTUDE DE L'ÉLIMINATION FRACTIONNÉE DES ŒSTROIDES URINAIRES AU COURS DES HEURES SUIVANT L'ARRÊT DE LA CIRCULATION FOETO-PLACENTAIRE

TRAVAIL DE LA CLINIQUE OBSTÉTRICALE
ET DU LABORATOIRE D'HORMONOLOGIE
(Prof. H. PIGEAUD)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
SECTION DE MÉDECINE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT
DEVANT LA FACULTÉ MIXTE
DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

LE MARDI 29 JUIN 1965

par

DICK Bernard

Né le 20 Mars 1937 à ALEP (Syrie)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
J. TIXIER & FILS, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

1965

ÉTUDE DE L'ÉLIMINATION FRACTIONNÉE
DES ŒSTROIDES URINAIRES
AU COURS DES HEURES SUIVANT L'ARRÊT
DE LA CIRCULATION FOËTO-PLACENTAIRE

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyens honoraires :

MM. J. LÉPINE

H. HERMANN

Membre de l'Institut.

Correspondant de l'Institut.

Doyen :

J.F. CIER

Assesseurs : MM. M. LEVRAT
L. REVOL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. GUIART, PATEL, LÉPINE, TRILLAT, MOURICQUAND, MAZEL,
GARIN, GATÉ, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET,
HERMANN, ROCHET, POLLOSSON

PROFESSEURS

MM. CIBERT	Clinique urologique
PONTHUS	Physique biologique
(détaché à Beyrouth)	
DECHAUME	Clinique neuro-psychiatrique et d'Hygiène mentale
CHAMBON	Chimie organique et Toxicologie.
WERTHEIMER	Clinique chirurgicale B
PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B
FROMENT	Clinique et Prophylaxie cardio-vasculaires
CROIZAT	Clinique médicale C.
ENSELME	Chimie biologique et médicale
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A.
REVOL	Pharmacie galénique
PIGEAUD	Clinique obstétricale
BOURRET	Médecine du Travail.
LEVRAT	Clinique médicale A.
SOHIER	Hygiène et Action sanitaire et sociale
NETIEN	Botanique et cryptogamie.
BERTRAND	Clinique chirurgicale C.
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique.
DREVN	Pharmacie chimique et pharmacologie
ROCHE	Médecine légale et déontologie.
COUDERT	Parasitologie et Pathologie exotique.
MOUNIER-KUHN	Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique
THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie
BRUN	Clinique de pneumo-phtisiologie.
CREYSEL J.	Clinique traumatologique des membres.
DARGENT	Clinique carcinologique
GUICHARD	Anatomie pathologique.
GIRARD P.	Pathologie générale et expérimentale
LATARJET	Anatomie
PEYCELON	Pathologie chirurgicale
GIRARD M.	Thérapeutique .
VACHON	Pathologie médicale .
GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires.
PAPILLON	Radiologie
JEUNE	Clinique infantile et hygiène du premier âge
GONIN	Hydrologie thérapeutique, Climatologie et Ecologie sociale
MONNET	Bactériologie
BANSSILLON	Physiologie et pathologie obstétricales
CHATONNET	Physiologie B
GUINET	Clinique endocrinologique
TRILLAT	Clinique de Chirurgie orthopédique
FREIDEL	Clinique Stomatologique
MARION J.	Clinique de Chirurgie et d'Orthopédie infantiles
DORCHE	Matière médicale et législation pharmaceutique
DUMONT L.	Histologie et embryologie
PERROT	Chimie
CIER J.F.	Physiologie A
PERRIN J.	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire
MICHAUD P.	Clinique de Chirurgie cardiaque
SARROUY C.	Clinique médicale infantile
MATHIEU	Clinique gynécologique
GONIN	Thérapeutique
FAUCON	Biologie médicale et pharmacodynamie
X...	Clinique des maladies infectieuses

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM. BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine
BERTOYE A.	Bactériologie
MANSUY	Neuro-chirurgie
COLLET	Chimie générale et pharmaceutique
LACROIX	Hygiène et climatologie
LIARAS	Clinique chirurgicale propédeutique
LECUIRE	Neuro-chirurgie
REVOL	Médecine générale
GOINARD	Thérapeutique chirurgicale
CIER A.	Pharmacie chimique et Pharmacologie
PONT M.	Médecine générale

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

MM. ROMAN	Parasitologie	MM. De SOLLIERS	Chimie analytique
FEROLDI	Anatomie pathologique	DESPIERRE	Médecine générale
MORET	Physique biologique	GARIN	Parasitologie
ODDOUX	Botanique et cryptogamie	TOLOT	Médecine du Travail

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS TITULAIRES

MM. CREYSEL R.	Chimie biologique	MM. MICHEL	Anesthésiologie
THIVOLET	Hygiène	GILLY	Pédiatrie
PINET	Electro-radiologie	BOUCHET	Anatomie
GUYOTAT	Neuro-psychiatrie	ROBERT	Médecine générale
DESCOTES	Chirurgie générale	R. FRANÇOIS	Pédiatrie et Puériculture
JOUVET	Pathologie expérimentale	COLOMB	Dermatologie
PEYRIN	Physique biologique	FRIES	Médecine générale
TOMMASI	Anatomie pathologique	LAMBERT	Médecine générale
BUFFARD	Electro-radiologie	MICHOULIER	Chirurgie générale
LEJEUNE	Méd. gén. et thérapeutique	BETHENOD	Pédiatrie
De MOURGUES F.	Stomatologie	GERMAN	Immunologie, sérologie, hématologie
NAUSSAC	Maladies infectieuses	KALB	Pneumo-phthisiologie
REBOUILLAT	Chirurgie générale	LARBRE	Pédiatrie
ROMAGNY	Pédiatrie	SOUSTELLE	Chirurgie générale
DELAHAYE J.	Médecine générale	VIALA	Médecine générale
DELEUZE R.	Anesthésiologie	VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie
GIRAUD M.	Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique.		

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS STAGIAIRES

MM. FAVRE-GILLY	Hématologie	MM. FAUCON	Biologie médicale et pharmacodynamie
GIROD	Histologie et embryologie		
GRAS	Chimie biologique	FLANDROIS	Physiologie
MALLEIN	Chimie analytique	VIALLER-RAYNARD	Bactériologie
RIFFAT	Hygiène	ROLLET	Pharmacie galénique

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. BONAMOUR	Ophthalmologie	MM. GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie
COLIN	Médecine Légale	GARDE	Médecine générale
De MOURGUES G.	Chirurgie générale	HUGONNIER	Ophthalmologie
DEVIC	Médecine générale	MARET	Chirurgie générale
DUMONT M.	Obstétrique	MORNEX	Médecine générale
DURAND	Urologie	NORMAND	Médecine générale
FRANCILLON	Chirurgie Générale	PERRIN A.	Médecine générale
SAUBIER	Chirurgie générale	DUMAS	Stomatologie
SCHOTT	Neuro-psychiatrie	GARMIER	Obstétrique
ALLEGRE	Neuro-chirurgie	NOEL	Médecine générale
CHASSARD	Electro-radiologie	SCHNEPP	Orthopédie
FAYSSE	Orthopédie		

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. PIGEAUD, Président ; BURTHIAULT, DUMONT, GARMIER, Assesseurs.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

ÉTUDE DE L'ÉLIMINATION FRACTIONNÉE DES ŒSTROIDES URINAIRES AU COURS DES HEURES SUIVANT L'ARRÊT DE LA CIRCULATION FOETO-PLACENTAIRE

TRAVAIL DE LA CLINIQUE OBSTÉTRICALE
ET DU LABORATOIRE D'HORMONOLOGIE
(Prof. H. PIGEAUD)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
SECTION DE MÉDECINE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT
DEVANT LA FACULTÉ MIXTE
DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

LE MARDI 29 JUIN 1965

par

DICK Bernard

Né le 20 Mars 1937 à ALEP (Syrie)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON PÈRE
RIZCALLAH DICK

Qui fut et demeure pour moi un exemple. Que ce travail soit un témoignage de mon immense reconnaissance et de mon affection.

A MA MÈRE

Sa tendresse, son dévouement inlassable ont guidé mes premiers pas et m'accompagnent tous les jours de ma vie. Puisse cette thèse être l'occasion de lui exprimer tout mon amour filial.

A MON FRÈRE ET COLLÈGUE CYRILLE

A MON FRÈRE DIDIER

A MON JEUNE FRÈRE

A MES SŒURS

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur H. PIGEAUD

Professeur de Clinique Obstétricale

Sa grande autorité scientifique ne connaît pas de frontières.

L'accueil qu'il nous a réservé, l'enseignement qu'il nous dispense sont dignes de l'Ecole Lyonnaise dont il est le Maître.

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous a témoigné en nous confiant le sujet de cette thèse et en nous aidant dans sa réalisation.

La clarté et la précision de sa pensée, nous ont permis de mener à bien ce travail.

Et « je traiterai mon maître avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus ».

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur Agrégé R. BURTHIAULT

Son enseignement, clinique par excellence, nous a appris à mieux connaître les malades.

Notre travail est honoré par le jugement d'un maître de l'hormonologie obstétricale.

Nous lui exprimons toute notre gratitude et surtout notre respectueuse admiration.

Monsieur le Professeur Agrégé M. DUMONT

Accoucheur des Hôpitaux

C'est grâce à la clarté de ses cours magistraux que les jeunes générations affrontent l'épreuve d'obstétrique de l'Internat.

En acceptant de juger notre travail, il nous fait grand honneur et notre dette de reconnaissance reste impossible à combler.

Nous lui assurons de nos sincères remerciements.

Monsieur le Professeur Agrégé R. GARMIER

Accoucheur des Hôpitaux

Nous le remercions d'avoir bien voulu juger ce travail. Avec notre gratitude, nous le prions de croire à notre respectueux dévouement.

A Monsieur le Professeur MATHIEU
Professeur de Clinique Gynécologique

Nous avons apprécié au cours des mois passés
dans son Service, la valeur de son enseignement
magistral.

Qu'il trouve ici notre profonde reconnaissance.

A MES MAITRES D'INTERNAT

Monsieur le Professeur E. POLLOSSON

Monsieur le Docteur Y. ROCHET

Monsieur le Docteur DESJACQUES

Monsieur le Docteur GODINOT

Monsieur le Professeur A. TRILLAT

Monsieur le Professeur L. ROCHE

Monsieur le Professeur GUICHARD

Monsieur le Professeur CROIZAT

Monsieur le Professeur L. REVOL

A Monsieur le Docteur R. BETHOUX

C'est sous ses directives que les dosages hormonaux ont pu être réalisés.

Ses conseils précieux, ont été pour nous un guide au cours de la réalisation de ce travail.

Nous lui assurons ici de toute notre gratitude.

A Messieurs les Chefs de Clinique
de la Clinique Obstétrique

A Messieurs les Chefs de Clinique
de la Clinique Gynécologique

A mes Camarades des Hôpitaux
et du Diplôme de Gynécologie - Obstétrique

A Madame sœur mère COQUIT,

A Madame sœur FAIVRE

A Madame sœur VIDAL

A Mesdames les Sages-Femmes de la Clinique Obstétricale

A Madame POLLIER du Laboratoire d'Hormonologie

A MON PAYS

A LA FRANCE,

à qui je dois toute ma formation médicale

INTRODUCTION

Le point de départ de notre étude se retrouve dans un travail de O. CASSMER (6) de Stockholm, sur la production hormonale du placenta humain.

L'étude de l'Ecole Suédoise a été permise par les larges facilités que le Conseil de l'Ordre Royal des médecins, accorde aux gynécologues de ce pays, pour l'interruption des grossesses physiologiquement normales, lorsqu'il existe des indications psychologiques ou sociales.

Le but de ces travaux publiés en 1959, était de prouver le rôle du placenta et du fœtus humain dans la sécrétion hormonale gravidique et notamment, celle des œstrogènes, au moyen de l'étude des variations de l'excrétion urinaire des métabolites dans les suites des avortements « thérapeutiques ».

Une contre-expérience intéressante, consistait en une perfusion du placenta laissé « in situ » après la mort de l'œuf, par du sang maternel pour une durée d'une heure suivant immédiatement la section du cordon ombilical. Dans ces conditions, la comparaison du taux des œstrogènes éliminés au cours de la perfusion, et de ceux éliminés par une autre série de malades non soumises à la perfusion, reflétait en quelque sorte le rôle que joue le placenta à cette période de la gravidité.

Nous donnerons successivement :

- un rappel des résultats obtenus par CASSMER
 - les modalités de nos prélèvements
 - les variations du coefficient œstrogénique au cours de nos recherches...
 - et nos conclusions.
-

CHAPITRE PREMIER

MÉTHODES ET RÉSULTATS DE CASSMER

1) Avortement « thérapeutique » en deux temps :

Cette méthode consiste à pratiquer sous anesthésie générale une rupture artificielle des membranes sans dilatation du col.

Le cordon ombilical est retiré à l'aide d'une sonde crochetée puis sectionné entre deux ligatures.

Au troisième jour, le col est dilaté jusqu'à la bougie n° 16 et le fœtus macéré, ainsi que le placenta sont alors évacués. Ce deuxième temps est suivi d'un curetage non abrasif.

Les urines sont recueillies en plusieurs fractions, correspondant à une première période de 24 heures avant le premier temps opératoire, à trois périodes de 24 heures après ce premier temps, et enfin trois périodes identiques après le deuxième temps.

Pour l'ensemble des 19 cas opérés en deux temps, CASSMER, exprimant la décrue des œstroïdes en pourcentage par rapport au taux initial du premier jour, constate dès le premier jour suivant la mort fœtale induite, une chute de

56 p. cent pour l'œstrone

54 p. cent pour l'œstradiol 17 β et

53 p. cent pour l'œstriol

alors que dans les mêmes conditions, le taux de la gonadotrophine chorionique ne subit pas de variations appréciables et que celui du prénandiol subit une chute qui n'est que de 10 % environ.

II) Avortement « thérapeutique » en un temps :

Il s'agit d'énucléer l'œuf et d'extraire le placenta soit par hystérotomie vaginale, soit par hystérotomie abdominale, lorsque la stérilisation concomitante est indiquée.

Le pourcentage de chute des œstroïdes urinaires dans cette catégorie est encore plus élevé, puisque dès le premier jour, on constate les chiffres suivants :

- 84 p. cent pour l'œstrone
- 90 p. cent pour l'œstradiol et
- 89 p. cent pour l'œstriol.

III) Perfusion du placenta humain in situ, après avortement thérapeutique :

Le but de cette perfusion est de suppléer à l'interruption de la circulation sanguine dans la partie fœtale du placenta dès l'exclusion de l'œuf.

La perfusion du placenta par du sang maternel, peut être considérée comme un moyen valable pour démontrer l'importance de cette circulation dans la production œstrogénique placentaire.

CASSMER a sélectionné deux séries de patientes :

a) Neuf cas suivis au cours de deux périodes d'une heure avant l'avortement « thérapeutique » et d'une période d'une heure après. Ce groupe servait de témoin.

Les données des dosages urinaires fractionnés ont permis de noter le pourcentage de décrue, qui est dès la première heure suivant l'intervention, de :

- 56 p. cent pour l'œstrone
- 67 p. cent pour l'œstradiol et
- 58 p. cent pour l'œstriol.

b) Six cas suivis au cours des mêmes périodes horaires, mais soumis, au cours de l'heure qui suit l'avortement, à une perfusion du placenta à travers les vaisseaux ombilicaux. Le résultat global est très significatif, et le pourcentage de décrue n'est plus que de :

- 12 p. cent pour l'œstrone
- 20 p. cent pour l'œstradiol et
- 9 p. cent pour l'œstriol.

IV) Analyse de la concentration œstrogénique du tissu placentaire :

CASSMER évalue la concentration du tissu placentaire en œstrone, œstradiol et œstriol, dans l'heure qui suit l'interruption de la grossesse.

Sur l'ensemble des six cas soumis à une perfusion, il trouve un chiffre global de :

255 μ g pour l'œstrone
208 pour l'œstradiol et
739 pour l'œstriol,

par contre sur neuf cas témoins non soumis à la perfusion, on relève un chiffre global de :

161 μ g pour l'œstrone
52 pour l'œstradiol et
133 pour l'œstriol.

L'écart entre la série perfusée et celle qui ne l'est pas montre une différence importante entre le groupe œstrone-œstradiol : 54 p. cent et le groupe œstriol : 81 p. cent.

V) Résultats de CASSMER :

Les chiffres en pourcentages calculés par CASSMER et cités précédemment, ne mettent pas en évidence une différence significative dans la chute réciproque des différents œstrogènes, en ce qui concerne les chapitres I et II, mais il s'agit là d'un calcul de moyennes, et il est bien possible qu'en cas de variations contradictoires, un petit nombre de cas aberrants viennent neutraliser des variations significatives mais faibles des autres cas, représentant le plus grand nombre.

Par contre, après avoir déterminé par une étude statistique annexe, la limite inférieure normale des taux d'excrétion au même âge de la grossesse, CASSMER constate que dans dix-huit cas sur dix-neuf, 72 heures après la mort provoquée du fœtus, il existe une « valeur basse pathologique » de l'excrétion de l'œstriol, ce qui permet de dire que le taux de l'œstriol a une signification toute particulière concernant le pronostic vital du fœtus. En regard, il apparaît que la chute de l'œstrone-œstradiol, bien que

manifeste, n'a pas la même valeur indicatrice ; en effet, dans 7 cas sur 19 l'excrétion de ce groupe (œstrone-œstradiol) reste dans les limites de la normale, 72 heures après la section du cordon ombilical.

Il est donc permis de dire que l'œstriol disparaît plus rapidement que l'œstrone-œstradiol, à la suite sans doute d'une sensibilité ou d'une fragilité particulières des processus biochimiques qui aboutissent à la synthèse de ce stéroïde.

L'étude de la concentration tissulaire placentaire en œstroïdes qui fait l'objet du chapitre IV, se révèle encore plus démonstrative ; en appliquant le calcul du coefficient œstrogénique aux résultats de CASSMER on trouve :

$$K = \frac{161 + 52}{133} \times 100 = 160 \text{ pour le groupe non soumis à la perfusion}$$

$$\text{et } K = \frac{255 + 208}{739} \times 100 = 63 \text{ pour le groupe soumis à la perfusion.}$$

La circulation artificielle rétablie par la perfusion entraîne donc un abaissement du coefficient œstrogénique, c'est-à-dire une remontée du taux de l'œstriol plus importante et plus rapide que celle de l'autre fraction œstrone-œstradiol.

CHAPITRE II

MODALITÉS DE NOS PRÉLÈVEMENTS

Le but de notre travail est d'essayer de retrouver, par des moyens simples, les résultats de CASSMER, concernant la décrue des œstrogènes urinaires après élimination du fœtus et du placenta, et de prouver que la décrue œstrogénique affecte surtout une fraction particulière, en l'occurrence l'œstriol.

Notre recherche porte sur 14 cas dont :

- 10 accouchements spontanés à terme
- 3 avortements thérapeutiques et
- 1 cas de ligature d'un cordon procident.

1) Les accouchements spontanés à terme :

Les dix patientes suivies avant et après leur accouchement ont été sélectionnées entre le 1^{er} janvier 1965 et le 6 mai 1965, en tenant compte de plusieurs facteurs :

a) Toutes les patientes étaient des multipares ; ce choix était motivé par deux raisons : d'abord il est possible de prévoir à quelques heures près, le moment de l'accouchement et ensuite le terrain psychologique est plus favorable, permettant de tolérer une sonde vésicale à demeure pendant les 48 heures qui suivent l'accouchement.

b) La parturiente était choisie le matin de préférence, à 2 ou 3 cm de dilatation, avant la rupture des membranes, de façon que le repère des urines de la période précédant l'accouchement soit étalé sur un temps suffisant.

Ce choix d'une parturiente arrivant le matin, permet aux prélèvements d'urines du post-partum d'être effectués aux heures rapprochées, au courant de l'après-midi ou du soir, allégeant le plus possible, la charge du personnel infirmier de nuit.

c) Nous avons éliminé, toutes les parturientes accouchant avant terme, les néphropathies gravidiques, les infections de l'arbre urinaire et les accouchements dystociques antérieurs.

Le choix de la parturiente déterminait la mise en route de l'expérimentation :

a) A l'arrivée : on s'assurait de la vacuité vésicale par sondage ou par miction spontanée.

Pendant les quelques heures qui précédaient l'accouchement les urines étaient recueillies par mictions spontanées.

b) Au moment de l'accouchement : une sonde à demeure était mise en place avant la délivrance et dès la sortie de l'enfant. La quantité d'urines recueillie lors de ce geste complétait le volume global qui servait de repère.

c) Après l'accouchement : on faisait absorber à la parturiente 2 verres d'eau, de façon à augmenter l'échantillon d'urine recueilli à la 3^e heure. A la 6^e heure : nouvelle évacuation vésicale, le volume d'urine obtenu, traduisait l'élimination de la 3^e à la 6^e heure après l'accouchement.

La même opération était effectuée à la 12^e heure, 18^e heure, 24^e heure, 36^e heure et 48^e heure. La sonde étant retirée après la dernière évacuation vésicale.

On constate donc que seule la période précédant l'accouchement était variable, tandis que les prélèvements du post-partum étaient répartis sur :

2 périodes de trois heures

3 périodes de six heures et

2 périodes de douze heures.

Les urines étaient conservées à la température atmosphérique de l'hiver, puis acheminées au laboratoire dans un délai maximum de douze heures après le prélèvement.

II) Les avortements thérapeutiques :

Notre étude porte sur trois cas : en Octobre 1963 et en Janvier 1965. Il nous a été possible de suivre un cas (N° 14) selon les mêmes périodes que les accouchements spontanés. Les deux autres cas nous ont été aimablement communiqués par le Dr BETHOUX.

III) Un avortement spontané :

Devant un tableau d'avortement inévitable pour procidence du cordon et rupture spontanée des membranes au 4^e mois, on a ligaturé le cordon et suivi la malade pendant 24 heures et à des intervalles de six heures chacun.

IV) La technique des dosages :

Nous exposons très brièvement la technique des dosages fractionnés des œstrogènes urinaires mise au point par le Dr BETHOUX (3).

Elle comporte schématiquement plusieurs phases : hydrolyse à l'acide chlorhydrique, extraction par l'éther reprise par le benzène, adsorption sur colonne d'alumine, élution fractionnée par le benzène additionné d'éther ou de méthanol, réaction de KOBER sur chacun des cinq éluats obtenus. Les trois premiers correspondent au groupe œstrone-œstradiol (O-D), les deux autres au groupe œstriol (T), qui outre ce dernier renferme également les cétols.

CHAPITRE III

LES VARIATIONS DU COEFFICIENT ŒSTROGÉNIQUE AU COURS DE NOS RECHERCHES

1) Le coefficient œstrogénique :

L'étude des fractions œstrogéniques urinaires au cours de la grossesse normale, a permis d'observer que la fraction œstrone-œstradiol subit une augmentation relativement faible ; tandis que la fraction représentée par l'œstriol ne cesse de s'élever avec l'âge de la grossesse, aboutissant à un taux de 10.000 μ g ou plus, par 24 heures, vers le 9^e mois ; ce qui permet de dire que l'œstriol est le véritable œstrogène de la grossesse, ou bien la « traduction » urinaire de cette grossesse.

Par ailleurs, de nombreux résultats de dosages fractionnés pratiqués par le laboratoire d'hormonologie de la clinique obstétricale, au cours des quinze dernières années, ont permis de constater un fait assez démonstratif.

Après administration d'œstrogènes de synthèse au cours d'une grossesse normale, la plus grande partie des métabolites urinaires de ces œstrogènes se retrouve dans la fraction T. S'il s'agit, par contre, d'une grossesse pathologique avec fœtus mort ou en état de mort imminente, le phénomène se traduit par une élévation essentielle du taux de la fraction OD. Cette dissociation

entre OD d'une part, et T de l'autre, a conduit l'école lyonnaise à établir le coefficient œstrogénique (23, 24)

$$K = \frac{OD}{T} \times 100$$

ainsi la valeur de ce coefficient traduirait l'état de vitalité de l'œuf. Le pronostic d'une grossesse est d'autant meilleur que le coefficient est bas, c'est-à-dire lorsque la fraction œstriol est importante par rapport au groupe œstrone-œstradiol.

II) Le coefficient œstrogénique après les accouchements à terme :

Dans notre étude qui porte sur 10 cas, on constate une nette élévation du coefficient œstrogénique qui est maxima dès la 3^e heure dans 4 cas sur dix ; entre la 3^e et la 6^e heure dans quatre cas également, et enfin deux fois entre la 18^e et la 24^e heure. Cette élévation se réduit ensuite, un équilibre s'établissant entre OD et T au fur et à mesure que les taux s'effondrent.

Ce résultat traduit donc une chute brutale et prédominante de l'œstriol (considéré comme l'œstroïde de grossesse par excellence) dès l'élimination du fœtus et du placenta.

Ainsi donc, après une phase de chute importante de l'œstriol, et son corollaire, l'élévation du coefficient œstrogénique, la décroissance des œstroïdes urinaire continue à se produire, mais il n'existe plus guère de différences entre les diverses fractions dans cette phase finale où les taux sont devenus très faibles.

III) Le coefficient œstrogénique après les avortements thérapeutiques :

Une étude identique a porté sur trois avortements thérapeutiques pratiqués à deux mois et demi de grossesse.

Malgré ce nombre limité de cas, on retrouve les mêmes constatations que précédemment :

Cas N° 11 : le K, qui était de 42 avant l'avortement est monté à 70 entre la 4^e et la 10^e heure.

Cas N° 12 : de 39 avant l'avortement à 76,4 entre la 3^e et la 6^e heure, enfin

le cas N° 14 : de 15,3 à 300 dans les trois heures qui ont suivi l'intervention ; et ainsi pour les trois cas l'élévation maxima du coefficient s'est opérée avant la 18^e heure : ceci rend compte du fait que la décrue des œstroïdes affecte essentiellement l'œstriol dès l'évacuation du produit de conception.

Le cas cité de ligature du cordon ombilical procident s'accompagne d'une élévation du coefficient œstrogénique de 30,3 à 57 entre la 12^e et la 18^e heure.

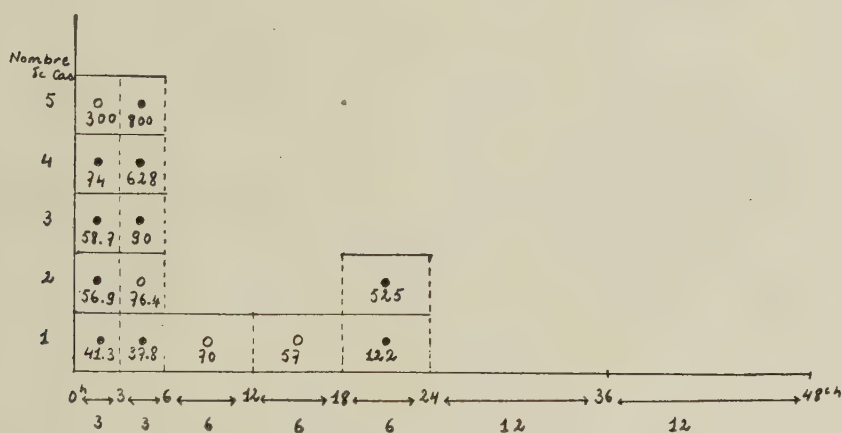


Diagramme représentant la répartition des coefficients œstrogéniques maximum sur les périodes allant de 0 h à la 48^e h suivant l'arrêt de la circulation fœto-placentaire.

● Accouchement à terme.

○ Avortement.

Nos méthodes de dosage permettent de différencier la fraction œstrone-œstradiol (OD) d'une part, et d'autre part la fraction T qui renferme non seulement l'œstriol, mais encore les cétols (16 hydroxyœstrone en particulier). Ces cétols jouent un rôle important, car leur taux urinaire est souvent supérieur à celui de l'œstrone et de l'œstradiol, et subissent la même évolution que l'œstriol dans les suites de l'interruption de la circulation fœto-placentaire.

Nous pensons que l'interférence de ces cétols, qui en principe échappaient aux techniques utilisées par CASSMER, peut expliquer le fait que les différences que nous avons trouvées entre les diverses fractions d'œstroïdes sont plus importantes que chez cet auteur, rendant ainsi nos résultats encore plus démonstratifs.

IV) La décroue des œstroïdes totaux :

L'étude quantitative de la décroue des œstroïdes après l'accouchement ou l'avortement thérapeutique, rend compte du rôle que joue le placenta dans la sécrétion de ces hormones.

Les taux obtenus après les accouchements à terme sont globalement valables et traduisent bien cette décroue.

Cependant, vu la variabilité habituelle de la diurèse des premières heures selon la parturiente (phénomènes réflexes, choc obstétrical, etc...) et dans le but d'obtenir une quantité d'urines suffisante pour les dosages fractionnés, nous avons dû forcer la diurèse par deux verres d'eau que les parturientes absorbaient lors de l'accouchement. Or, l'augmentation du volume urinaire de la première période de trois heures s'accompagne d'une légère augmentation de l'élimination des œstrogènes, qui ramenée au taux par 24 h ($\times 8$) était à l'origine de quelques réponses paradoxales sur le plan des œstroïdes totaux, sans trop affecter cependant la valeur du coefficient.

On a recueilli dans un cas (N° 5) une quantité très faible d'urines : 5 ml entre la 3^e et la 6^e heure (la prise des deux verres d'eau n'a pas été exécutée), ce qui a rendu les dosages fractionnés difficile et a fait obtenir un chiffre d'œstroïdes totaux par 24 heures très bas et un K très élevé (800), car la fraction T est la plus touchée du fait de l'importance quantitative de l'œstriol par rapport aux fractions OD.

Par contre, la décroue des œstroïdes urinaires après les avortements thérapeutiques se poursuit de façon régulière ; les malades étaient sous perfusion de sérums et l'apport liquidien horaire était constant.

Nous reproduisons dans les pages suivantes nos résultats, avec un résumé de l'observation obstétricale de tous les cas suivis pour expérimentation.

Nous avons usé de quelques abréviations courantes :

ASAT	: Accouchement spontané à terme
DR	: dernières règles
AP	: accouchement prévu pour...
ACCT	: Accouchement
NN	: nouveau-né
Avort. th	: avortement thérapeutique.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

Mme BAR..., 31 ans. Accouchement à terme.	Hrs —	Volume ml —	Taux/24 h μg —	K —
Avant ACCT	10 h 30	320		
	24 h	731	6390	5,8
3 h après ACCT	3	néant		
6 h — —	3	44	1028	4,6
12 h — —	6	190		
18 h — —	6	120	387,2	15,2
24 h — —	6	210	279	122
36 h — —	12	240	170,4	17
48 h — —	12	950	112	25

Obs. N° 121

1956 : ASAT : fille.

1959 : ASAT : garçon.

DR : 21.4.64.

AP : 1.2.65.

ACCT : 15.1.65 à 22 h.

NN : 10/10. Fille 3 k. 200.

Délivrance artificielle à 23 h : enchatonnement placentaire au niveau de la corne utérine G.

Sortie 23.1.65 : état satisfaisant.

OBSERVATION N° 2

Mme LOM..., 24 ans.

Accouchement à terme.

	Hrs —	Volume ml —	Taux/24 h μg —	K —
Avant ACCT	1 h 30	102	3734	9,2
3 h après ACCT	3	250	371,2	56,9
6 h — —	3	610	1689,6	7,3
12 h — —	6	270	464	15
18 h — —	6	60	195	52
24 h — —	6	80	249	11,4
36 h — —	12	500	435	19,3
48 h — —	12	380	139	10,3

Obs. N° 349.

1962 : ASAT : fille.

1963 : ASAT : fille.

DR : 29.4.64.

AP : 9.2.65.

ACCT : 10.2.65 à 12 h 30.

NN : 10/10. Fille 3 K. 720.

Délivrance normale.

Sortie 18.2.65. Etat satisfaisant.

OBSERVATION N° 3

Mme BOD..., 29 ans.

Accouchement à terme.

	Hrs —	Volume ml —	Taux/24 h μg —	K —
Avant ACCT	4 h 30	270	6809,5	6,1
3 h après ACCT	3	250	601	74
6 h — —	3	200	486	35,7
12 h — —	6	280	576	9
18 h — —	6	180	355	21,9
24 h — —	6	195	422	10,9
36 h — —	12	65	228	13,5
48 h — —	12	510	203	13,4

Obs. N° 401.

1962 : ASAT : garçon.

DR : 12.5.64.

AP : 22.2.65.

ACCT : 17.2.65 à 18 h 25.

NN : 10/10. Garçon 3 K. 500.

Délivrance normale.

Sortie 28.2.65. Etat satisfaisant.

OBSERVATION N° 4

Mme ASE..., 22 ans.

Accouchement à terme.

	Hrs	Volume ml	Taux/24 h μg	K
Avant ACCT	5	560	2158	9,7
3 h après ACCT	3	200	320	31,6
6 h — —	3	150	243	90
12 h — —	6	175	168	31,2
18 h — —	6	165	262,4	74,6
24 h — —	6	90	192	50
36 h — —	12	200	299	10
48 h — —	12	66	793	40,9

Obs. N° 467.

1963 : ASAT : garçon.

DR : 27.5.64.

AP : 7.3.65.

ACCT : 25.2.65 à 14 h 30.

NN : 10/10. Fille : 3 K 360.

Délivrance normale.

Sortie 4.3.65. Etat satisfaisant.

OBSERVATION N° 5

Mme FAL..., 22 ans.

Accouchement à terme.

	Hrs	Volume ml	Taux/24 h μg	K
Avant ACCT	7	110	4778	6
3 h après ACCT	3	76	582	18,2
6 h — — —	3	5	28,8	800
12 h — — —	6	80	891	4,8
18 h — — —	6	130	2664	10,5
24 h — — —	6	164	2281	3,4
36 h — — —	12	270	628	3,4
48 h — — —	12	470	539	5,3

Obs. N° 500.

1963 (Avril) : AS à 7 mois (2 K 120).

1963 : FC.

DR : 5.6.64.

AP : 15.3.65.

ACCT : 1.3.65 à 18 h.

NN : 9/10 (extrémités bleues). Fille : 2 K 550.

Délivrance normale. Placenta présentant un infarctus blanc, mais non altéré.

Sortie 10.3.65. Etat satisfaisant.

OBSERVATION N° 6

Mme BER..., 31 ans.

Accouchement à terme.

	Hrs —	Volumé ml —	Taux/24 h μg —	K —
Avant ACCT	6 h 45	190	2747	10,2
3 h après ACCT	3	250	832	41,3
6 h — —	3	100	281,6	25,7
12 h — —	6	50	438	22,3
18 h — —	6	74	316,8	20,7
24 h — —	6	72	531	25,7
36 h — —	12	120	17	24,6
48 h — —	12	220	299,2	9,3

Obs. N° 598.

1951 : mort-né au 8^e mois (albuminurie + HYTA à 18).

1962 : ASAT : garçon.

DR : 2.6.64.

AP : 12.3.65.

ACCT : 12.3.65 à 14 h.

NN : 10/10. Garçon : 3 K 860.

Délivrance normale.

Sortie 22.3.65. Etat satisfaisant.

OBSERVATION N° 7

Mme ITR..., 21 ans.

Accouchement à terme.

	Hrs —	Volume ml —	Taux/24 h μ g —	K —
Avant ACCT	6 h 30	360	3368	11,7
3 h après ACCT	3	254	934	58,7
6 h — —	3	246	480	50
12 h — —	6	130	560	25,9
18 h — —	6	146	566	18
24 h — —	6	180	912	7,9
36 h — —	12	450	409	7,5
48 h — —	12	310	225,6	11

Obs. N° 628.

1963 : ASAT : garçon.

DR : 24.5.64.

AP : 4.3.65.

ACCT : 16.3.65 à 16 h 30.

NN : 10/10. Fille 4 K 520.

Délivrance normale. Placenta de 900 gr.

Sortie 23.3.65. Etat satisfaisant.

OBSERVATION N° 8

Mme MAG..., 27 ans.

Accouchement à terme.

	Hrs —	Volume ml —	Taux/24 h μ g —	K —
Avant ACCT	5	56	4975	9,5
3 h après ACCT	3	226	1299	16
6 h — —	3	170	652,8	37,8
12 h — —	6	152	227	29
18 h — —	6	80	300	22
24 h — —	6	184	684	44,5
36 h — —	12	440	376	15,1
48 h — —	12	500	179	21,7

Obs. N° 745.

1958 : ASAT : fille.

1962 : ASAT : fille.

DR : 16.6.64.

AP : 26.3.65.

ACCT : 31.3.65 à 12 h.

NN : 10/10. Garçon : 4 K 060.

Délivrance normale.

Sortie 7.4.65. Etat satisfaisant.

OBSERVATION N° 9

Mme ALB..., 35 ans.

Accouchement à terme.

	Hrs	Volume ml	Taux/24 h μg	K
Avant ACCT	3	67	3736	6,5
3 h après ACCT	3	250	428,8	86
6 h — —	3	250	1043	21,6
12 h — —	6	180	425,6	12,7
18 h — —	6	370	60	280
24 h — —	6	420	80	525
36 h — —	12	400	91,2	128
48 h — —	12	350	132,8	27,6

Obs. N° 1003.

1948 : ASAT : garçon.

1954 : ASAT : fille.

1962 : ASAT : garçon.

DR : 20.7.64.

AP : 30.4.65.

ACCT : 29.4.65 à 16 h.

NN : 9/10 (extrémités bleues). Fille : 3 K 820.

Délivrance normale.

Sortie 7.5.65. Etat satisfaisant.

OBSERVATION N° 10

Mme CHA..., 26 ans.

Accouchement à terme.

	Hrs —	Volume ml —	Taux/24 h μg —	K —
Avant ACCT	5 h 45	590	4871	16,8
3 h après ACCT	3	62	256	263,6
6 h — —	3	38	163,2	628
12 h — —	6	200	1014	80,1
18 h — —	6	240	401	20,6
24 h — —	6	200	390	17,3
36 h — —	12	390	303,6	13
48 h — —	12	520	289,6	15,2

Obs. N° 1051.

1961 : ASAT : garçon.

DR : 11.7.64.

AP : 21.4.65.

ACCT : 4.5.65 à 19 h 45.

NN : 10/10. Garçon : 4 K 450.

Délivrance normale.

Sortie 12.5.65. Etat satisfaisant.

OBSERVATION N° 11

Mme AVE..., 36 ans.

Avortement thérapeutique à deux mois et demi.

	Hrs —	Volume ml —	Taux/24 h μg —	K —
Avant AVORT.	3	67	1552	42
4 h après AVORT.	4	21	756	68
10 h — —	6	20	402	70
16 h — —	6	170	586	53
22 h — —	6	30	384	77

Obs. R 59/p. 218.

Interruption de grossesse de 2 mois et demi pour maladie mitro-aortique.

Intervention : 24.10.63 : Hystérotomie + stérilisation.

OBSERVATION N° 12

Mme COT..., 31 ans.

Avortement thérapeutique à deux mois et demi.

	Hrs	Volume ml	Taux/24 h μg	K
Avant AVORT.	2	110	870	39
3 h après AVORT.	3	280	840	66
6 h — — —	3	240	532,8	76,4
12 h — — —	6	110	184	73,5
18 h — — —	6	160	246,8	63,6
24 h — — —	6	280	352	50

Obs. R 59/P 74.

3 enfants en B.S.

Gravidité de 2 mois et demi.

Intervention : Octobre 63 : Avortement thérapeutique pour cardiopathie décompensée (RM, commissurotomie antérieure).

OBSERVATION N° 13

Mme RAV..., 29 ans.

Avortement spontané. Ligature du cordon procident.

	Hrs —	Volume ml —	Taux/24 h μg —	K —
Avant AVORT.	6		2936	30,3
6 h après AVORT.	6		2052	31,7
12 h — —	6		1100	42
18 h — —	6		660	57
24 h — —	6		640	45

Obs. R 59/p. 265.

1957 : ASAT.

1962 : FC de 2 mois.

DR : 26.8.63.

2.1.64 : Hémorragie subite avec caillots. Température à 38°5.

3.1.64 : Rupture spontanée des membranes avec procidence du cordon.

Avortement inévitable.

6.1.64 : Section et ligature du cordon.

OBSERVATION N° 14

Mme SEI..., 39 ans.

Avortement thérapeutique à deux mois et demi.

	Hrs —	Volume ml —	Taux/24 h μg —	K —
Avant AVORT.	20	420	144	15,3
3 h après AVORT.	3	90	128	300
6 h — —	3	60	89,6	250
12 h — —	6	35	66,4	41
18 h — —	6	25	54	68
24 h — —	6	90	60,8	90
36 h — —	12	300	100,8	152
48 h — —	12	104	81,6	54

Obs. R 63/p. 43.

Première grossesse : Expulsion d'un enfant mort au 6^e mois.

Deuxième grossesse : ACCT à terme d'un mort-né.

DR : 18.10.64. Gravidité de 2 mois et demi : avortement thérapeutique pour cardiopathie cyanogène (CIA + atrésie trienspicienne).

Intervention : 22.1.65 : Interruption de grossesse + stérilisation.

CONCLUSIONS

Nous étudions l'élimination des œstrogènes au cours des heures suivant soit une interruption thérapeutique de la grossesse, soit un accouchement normal.

Nos méthodes de dosage nous permettent d'étudier les taux d'élimination relative du groupe œstrone-œstradiol d'une part et du groupe œstriol d'autre part, ce dernier renfermant également les cétols.

Cette élimination différentielle des œstroïdes urinaires a été mise en valeur par l'appréciation du coefficient œstrogénique qui rend bien compte des variations réciproques.

On rappelle que ce coefficient exprime le rapport :

$$K = \frac{OD}{T} \times 100$$

Dans les 14 cas rapportés, l'élévation du coefficient œstrogénique, qui traduit une diminution relativement plus importante de l'élimination de l'œstriol par rapport à celle de l'œstrone-œstradiol, a été très nette.

Elle a été manifeste dans cinq cas, dès avant la 3^e heure suivant l'arrêt de la circulation foeto-placentaire, cinq fois entre la 3^e et la 6^e heure, une fois entre la 6^e et la 12^e heure, une fois également entre la 12^e et la 18^e heure et deux fois entre la 18^e et la 24^e heure.

Cette diminution plus rapide et plus importante des œstroïdes du groupe œstriol dans les suites de l'arrêt d'une grossesse, montre l'importance que l'on doit attacher à l'œstriol, et confirme les résultats obtenus par CASSMER, qui au cours d'avortements thérapeutiques a poursuivi une expérimentation dont le principe nous paraît critiquable, mais qui, en pratique, a fourni des renseignements intéressants.

Vu :

Le Doyen,
Pour le Doyen,
l'Assesseur,
M. LEVRAT.

Le Président de la Thèse,
H. PIGEAUD.

Vu et permis d'imprimer

LYON, le 11 Juin 1965

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,

P. LOUIS.

BIBLIOGRAPHIE

1. BAULD W.S. — Biochem. J., 1956, 63, 488.
2. BEER et GALLACHER. — J. biol. chem., 1955, 214, 351.
3. BETHOUX R. — Ann. biol. clin., 1961, 19, 503.
4. BROEEN J.B. — Biochem. J., 1955, 60, 185.
5. BROWN J.B. — J. Endocrin., 1957, 16, 202.
6. CASSMER O. — Acta Endocrin., 1959, suppl. 45.
7. CEDARD L. — Les œstrogènes naturels. Biosynthèse et Métabolisme. Masson et Cie, 1964.
8. CHAUDEAU M. — Thèse Lyon, 1958.
9. DANION Y. — Thèse méd. Lyon, 1963.
10. DICZFALUSY E. — E. Féd. Proc., 1964, 8, 23 : 791.
11. DICZFALUSY E. — Acta Endocrin. Suppl. 12, 1953.
12. FARRAND I. — Thèse Méd. Lyon, 1960.
13. FAVIER J.P. — Thèse Méd. Lyon, 1963.
14. FRANDSEN V.A. — The excretion of œstriol in normal human pregnancy. Thèse méd. Copenhagen, 1963.
15. HOBKIRK R., ALFHEIM A. et BUGGES. — J. Clin. Endocrin., 1959, 19, 1352.
16. ITTRICH. — Hoppe Seylers. Z. Physiol. Chem., 1958. 312/1, 3 (1-14).

17. ITTRICH. — Symposium on Prenatal Care, Groningen (1959), 1960, p. 72.
 18. JAYLE M.F. — Bull. Soc. Roy. Belge Gynec. Œst., 1960, 30/3, 252.
 19. JUNOD O. — Thèse méd. Lyon, 1958.
 20. KAKOUCHKINA et ORLOVA. — Laboratornac dela, 1958, N° 2, p. 11.
 21. MARRIAN G.G. — Symposium on prenatal care. Groningen (1959), p. 3 à 11.
 22. PEARLMAN W.H., PEARLMAN M.R. et RAKOFF A. — Amer. J. Obs. Gynec., 1953, 66, 370.
 23. PIGEAUD H., BURTHIAULT R. et BETHOUX R. — Presse Méd., 1958, 66/89, 1990.
 24. PIGEAUD H., BURTHIAULT R. et BETHOUX R. — Gynéco. et Obst., 1959, 58/2, 191.
 25. RYAN K.J. — Endocrinology, 1958, 63, 392.
 26. RYAN K.J. — J. Biol. Chem., 1959, 234, 2006.
 27. SMITH O.W., SMITH G.V. et GAVIAN N.G. — Amer. J. Obst. Gynec., 1959, 78, 1029.
 28. STIMMEL. — J. Biol. Chem., 1946, 162, 99.
 29. WILKIN P. — Pathologie du placenta. Masson et Cie, 1965.
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	17
CHAPITRE PREMIER. — Méthodes et résultats de Cassmer	19
CHAPITRE II. — Modalités de nos prélèvements	23
CHAPITRE III. — Les variations du coefficient œstrogénique au cours de nos recherches	27
OBSERVATIONS	33
CONCLUSIONS	47
BIBLIOGRAPHIE	49

